

DIE WIRKUNG ESSENTIELLER AMINOSÄUREN AUF
DAS EXOKRINE PANKREAS DES MENSCHEN

EMANUELE NACKEN

1973

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

DIE WIRKUNG ESSENTIELLER AMINOSÄUREN
AUF DAS EXOKRINE PANKREAS DES MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Emanuele Nacken
Garmisch

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München



Berichterstatter:	Prof. Dr. M. M. Forell
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.73

E i n l e i t u n g

Das Duodenum ist für die Steuerung der Pankreassekretion von herausragender Bedeutung. In der Duodenalmukosa werden die intestinalen Hormone Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin gebildet. Neben dieser hormonalen Phase scheint es aber auch nervale Wege der Sekretionssteuerung zu geben. Thomas (70) wies kurze cholinergische Reflexbögen zwischen Duodenum und Pankreas nach, die an der nervalen Kontrolle der Pankreassekretion beteiligt seien.

Sekretin war das erste bekannte Hormon. 1902 wurde es von Bayliss und Starling entdeckt. (18). Sekretin wird vorwiegend in der Duodenalmukosa gebildet. (32). Histochemisch ließ es sich in den S-Zellen nachweisen. (Polak et al., 59). Auf die Pankreassekretion hat Sekretin einen hydrokinetischen Effekt, i. e. es stimuliert die Wasser- und Bikarbonatausschüttung. (32, 18). Auf die Leber wirkt es hydrocholeretisch.

Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ) wird ebenfalls vorwiegend im Duodenum gebildet. Als Produktionsort wurden die I-Zellen diskutiert. (14). CCK-PZ wirkt ekbolisch, i. e. es stimuliert die Enzymsekretion des Pankreas. (32). Auf die Gallenblase hat CCK-PZ eine cholecystokinetische Wirkung. (8, 18). In Anwesenheit von Sekretin wirkt es additiv auf die Was-

ser- und Bikarbonatsekretion. (Harper, 32).

Die nervale cholinerge Steuerung des Pankreas erfolgt über den Nervus Vagus. Er stimuliert die Enzymsekretion des Pankreas durch Freisetzung von Acetylcholin an den postganglionären Nervenendigungen. (18)

Thomas (70) stellte nach Reizung des Nervus Vagus und der Nn. splanchnici beim Hund nur einen leichten Anstieg des Volumens, aber eine signifikante Erhöhung der Enzymsekretion fest. Durch Vagotomie wurde die durch endogenes CCK-PZ ausgelöste Enzymsekretion stark reduziert. (44). Unbeeinflusst blieb die durch exogenes CCK-PZ und Caerulein hervorgerufene Enzymausschüttung. In Anwesenheit von Sekretin kann der Vagus beim Hund auch die Volumen- und Bikarbonatausschüttung leicht erhöhen. (Harper, 32).

Wegen der engen funktionellen Beziehungen zwischen Duodenum und Pankreas können zahlreiche Substanzen vom Duodenum aus eine hemmende und stimulierende Wirkung auf das Pankreas ausüben, ob sie sich nervaler oder humoraler Mechanismen bedienen ist dabei teilweise nicht bekannt. So bewirkt z. B. endogene sowie exogen zugeführte Galle eine Steigerung der Wasser- und Bikarbonat- sowie ausgeprägt der Enzymsekretion des Pankreas, ohne daß der Wirkungsmechanismus bisher aufgeklärt wurde. (Forell et al., 19). Sicher ist, daß HCl über die Sekretinfreisetzung aus der Duodenalmukosa wirkt. (18) Zur Liberierung von CCK-PZ sind die Abbauprodukte der Proteine und der Fette besonders geeignet, (73), sowie essentielle Aminosäuren. (22, 24)

Die Freisetzung endogenen CCK-PZs durch essentielle Aminosäuren wurde von vielen Untersuchern bei verschiedenen Tierspezies und auch beim Menschen nachgewiesen.

Spingola et al. (65) infundierten Phenylalanin (0, 13M, pH 7, isoosmotisch) in das Duodenum von Hunden. Während Phenylalanin allein selektiv die Enzymausschüttung anregte, aber fast gar nicht auf Volumen- und Bikarbonatsekretion wirkte, kam es in Kombination mit Sekretin zu einer Potenzierung der Sekretinwirkung. Meyer, Spingola und Grossman (50) führten beim Hund weitere Versuche mit L-Phenylalanin durch. Eine Verstärkung der Sekretinwirkung erfolgte bei ihren Untersuchungen nicht nur mit - durch L-Phenylalanin freigesetztes - endogenem CCK-PZ, sondern auch mit exogen zugeführten. Von der Steigerung waren jedoch nicht nur Volumen und Bikarbonat betroffen, sondern durch die Kombination beider Stimuli auch die Enzymskretion. Wie nach Injektion von exogenem CCK-PZ, so kam es auch bei der Perfusion des Duodenums mit L-Phenylalanin zur Kontraktion der Gallenblase, was als weiterer Beweis dafür angesehen wurde, daß die Wirkung des L-Phenylalanin auf der Freisetzung von endogenem CCK-PZ beruht.

Konturek führte Versuche mit Katzen durch (45), bei denen ebenfalls endogenes CCK-PZ mit Hilfe von L-Phenylalanin freigesetzt wurde. Auch bei der Katze kam es zu einem starken Volumen- und Bikarbonatanstieg, allerdings nur in Verbindung mit Sekretin,

das exogen zugeführt oder durch Säure endogen freigesetzt wurde. In beiden Fällen kam es zu einer Zunahme der Volumen- und Bikarbonatabgabe.

In vitro wurden Versuche mit essentiellen Aminosäuren ebenfalls durchgeführt. (Milner, 53). Dabei stellte sich heraus, daß nur Leucin in Abwesenheit von extracellulärer Glucose in vitro im Kaninchenpankreas die Insulinfreisetzung stimulieren kann.

Die Wirkung essentieller Aminosäuren wurde auch beim Menschen getestet.

Go et al. (22, 24) prüften die Wirkung diverser Stimuli (mizellare Fettsäuren, Dextrose, Aminosäuren) auf die Pankreassekretion. Den stärksten Effekt bei diesen Versuchen erreichte man mit einem Aminosäuregemisch. (182 mM) Die erzielten Sekretionswerte entsprachen den Resultaten, die mit der höchsten tolerierten intravenösen CCK-PZdosis (0,25-0,35 CHR E/kg/min) erhalten wurden.

Als dann die essentiellen und nicht essentiellen Aminosäuren getrennt getestet wurden, war das Maximum auch mit den essentiellen Aminosäuren (Isoleucin, Leucin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin, Lysin) allein zu erreichen. Eine Mischung nicht essentieller Aminosäuren rief keine signifikante Steigerung der Enzymsekretion hervor.

Die Wirkung einzelner essentieller Aminosäuren wurde ebenfalls getestet, wobei ein auffallendes Ergebnis nur mit Phenylalanin, Methionin und Valin zu erreichen

war. Die Enzymsekretion, die mit jeder einzelnen dieser drei Aminosäuren hervorgerufen werden konnte, lag zwar weit über der mit Leucin, Isoleucin, Lysin, Threonin erzielten, war aber wesentlich niedriger als nach der Gabe eines Gemischs der essentiellen Aminosäuren. Tryptophan nimmt eine Zwischenstellung zwischen den kaum und sehr wirksamen Aminosäuren ein. Eine Dosiswirkungskurve ließ sich für keine Aminosäure erstellen.

Auch Ertan et al. (17) testeten essentielle Aminosäuren beim Menschen, infundierten sie aber nicht wie Go in das proximale Duodenum, sondern in das Jejunum. Bei der Perfusion des proximalen Jejunums mit essentiellen Aminosäuren wurde sowohl die Volumen-, Bikarbonat- und Enzym-Sekretion des Pankreas als auch die Ausschüttung von Gallensalzen stimuliert.

In der vorliegenden Arbeit soll der Versuch unternommen werden, die besonders wirksamen essentiellen Aminosäuren Phenylalanin, Methionin und Valin in ihrer Auswirkung auf die Pankreassekretion beim Menschen genauer zu untersuchen. Verglichen wurde die Wirkung mit Rindergalle, die ein starkes Stimulans der Pankreassekretion ist. (Forell et al., 19)

Material und Methodik

Untersucht wurden 28 Testpersonen - 14 Frauen und 14 Männer - mit unauffälliger gastroenterologischer Anamnese. Das Alter betrug im Mittel 31,3 Jahre, das mittlere Gewicht 67,7 kg.

An der Metallolive der handelsüblichen doppelläufigen DREILING-Sonde wurde ein dünner Polyäthylenschlauch mit einigen kleinen seitlichen Löchern in Höhe des Bulbus duodeni befestigt, um Testlösungen in den proximalen Anteil des Duodenums infundieren zu können.

Nach 12stündigem Fasten (über Nacht) wurde die so modifizierte DREILING-Sonde unter Röntgenkontrolle bis zum Treitzschen Ligament vorgeschoben. Sie gestattete die getrennte Gewinnung von Magen- und Duodenalsaft sowie die Applikation von Testsubstanzen in das proximale Duodenum. Mit einer Pumpe (- 400 mm Wasser) wurde der Duodenalsaft quantitativ in 10 Minuten-Fractionen abgesaugt.

Das Pankreas wurde mit folgenden Substanzen stimuliert:

1) Sekretin

GIH Research Unit, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden (Chargennummer: 17 181)

- 2) Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ)
GIH Research Unit, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden (Chargennummer: 27 131)
- 3) getrocknete Rindergalle
Kali-Chemie AG, Hannover
600 mg in 20 ml Wasser (pH 7, 1; 110 mOsm)
- 4) essentielle Aminosäuren
 - a) L-Valin (Merck 8495)
600 mg in 20 ml Wasser; pH 6,9; 275 mOsm
 - b) D-Phenylalanin (Fluka AG, Chem. Fabrik Buchs SG: 1-78030)
600 mg in 20 ml Wasser; pH 6,8; 165 mOsm
 - c) L-Phenylalanin (Serva 32 179)
600 mg in 20 ml Wasser; pH 6,8; 185 mOsm
 - d) L-Methionin (Serva 28 810)
350 mg in 20 ml Wasser; pH 6,7; 228 mOsm

Versuchsanordnung

Nach einer zwanzigminütigen Nüchternfraktion wurden 1 klin. E/kg Körpergewicht Sekretin und 1 Ivy Hundeeinheit/kg KG CCK-PZ intravenös injiziert.

Anschließend wurde der Duodenalsaft in sechs 10 Minutenfraktionen gewonnen. Dann wurde eine Sekretininfusion angelegt (1 klin. E/kg/h). Nach Erreichen eines Plateaus der Saftsekretion mit der Sekretininfusion (konstanter Saftfluß in 4 aufeinanderfolgenden

den Fraktionen) wurde die jeweilige Testsubstanz in das Duodenum infundiert. Die Infusion erfolgte während 20 min mit einer gleichbleibenden Geschwindigkeit von 1 ml/min durch den dünnen Polyäthylenschlauch in den proximalen Anteil des Duodenums.

Während eines Tests wurde jeweils nur eine Lösung intraduodenal infundiert, wobei es sich um L-Valin (n=6), D-Phenylalanin (n=6), L-Phenylalanin (n=6), L-Methionin (n=5) oder als Vergleichssubstanz Trockengalle (n=5) handelte. 40 Minuten nach der Perfusion des Duodenums war der Test beendet.

Während des Tests wurde Blut entnommen zur Bestimmung der Lipasekonzentration im Serum (Nüchtern, nach Ablauf der ersten Stunde, am Ende des Tests).

Bei drei weiteren Normalpersonen (2 ♂, 1 ♀; Alter $\bar{x}$ 22,7 Jahre; Gewicht $\bar{x}$ 64,7 kg) wurde versucht eine Dosiswirkungskurve zu erstellen. Der Test begann mit der Sekretininfusion (1 klin. E/kg/h). Nach 50 Minuten wurden - wie oben beschrieben - zuerst 100 mg/20 ml Wasser/20 min, weitere 50 Minuten später 600 mg/20 ml Wasser/20 min L-Valin infundiert, 40 Minuten später war der Test beendet.

Folgende Messungen wurden in den einzelnen Fraktionen des Duodenalsaftes durchgeführt:

- 1) Volumen ml
- 2) pH
- 3) Bikarbonatkonzentration nach Scribner und Caillouette (64)

- 4) Bilirubinkonzentration nach Jendrassik (39)
- 5) Lipasekonzentration nach Weber (75) mit der folgenden Modifikation:

der Duodenalsaft wird 1:500 verdünnt.

Um die völlige Aktivierung der Lipase sicherzustellen, wurde 0,1 ml 0,46 M Natriumcholat pro 0,1 ml der Probe zugegeben.

- 6) Trypsinkonzentration nach Fritz et al. (20)
- 7) Amylasekonzentration nach Schön (63)
- 8) Eiweißkonzentration mit der Biuretmethode in Anlehnung an die von Beisenherz et al. (6) angegebene Modifikation. (Berr, 7)

Die allen Tests gemeinsamen ersten 60 min (1 klin. E/kg Sekretin JORPES und 1 IDU/kg CCK-PZ mit anschließender 10minütiger fraktionierter Duodenalsaftgewinnung) wurden mit einem zweiten Normalkollektiv (N=29) verglichen, bei dem statt Sekretin vom Karolinska Institut 1 CHR E/kg Sekretin BOOTS^x injiziert worden war.

Außerdem wurden die Sekretionswerte mit einem Kollektiv gesicherter Pankreaserkrankungen verglichen. (N=84)

^x Firma BOOTS Pure Drug Company, Nottingham, England

S t a t i s t i k

- 1) Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$)
- 2) Multivariate lineare Diskriminanzanalyse unter Berücksichtigung von 18 Variablen zwischen beiden Normalkollektiven und zwischen dem Normalkollektiv (N=28) und den Sekretionswerten bei gesicherten Pankreaserkrankungen.
- 3) Korrelation und Regression zwischen den Enzymkonzentrationen und der Konzentration von Eiweiß im Duodenalsaft.

E r g e b n i s s e

Nach Injektion von je 1 klin. E/kg Sekretion und 1 IDU/kg CCK-PZ wurde das Sekretionsmaximum für Volumen, Bikarbonat und Enzyme bereits in der ersten 10 Minuten-Fraktion erreicht. Gleichzeitig wurden wegen der cholecystokinetischen Wirkung von CCK-PZ in dieser Fraktion die höchsten Bilirubinmengen gemessen. Während der folgenden 50 Minuten kehrten die Sekretionswerte auf das basale Niveau zurück. (Abb. 1)

Nach Durchführung aller Tests überprüften wir nochmals, ob in allen Fällen die Pankreassekretion normal war. Da der erste Teil der Versuchsanordnung (60 min) mit der routinemäßigen Pankreasfunktionsprüfung identisch war, konnte diese erste Stunde zu Vergleichen herangezogen werden. Verglichen wurde mit einem Kollektiv gesicherter Pankreaserkrankungen (N=84) und mit einem Normalkollektiv (N=29). Bei der Reklassifizierung der 28 Probanden mit Hilfe der Diskriminanzformel wurden 25 als normal eingeordnet.

In einer nachfolgenden Diskriminanzanalyse, die 18 Variable berücksichtigt, wurden die beiden Normalkollektive (N1=29, N2=28) miteinander verglichen. Bei den 18 Variablen handelte es sich um Volumen,

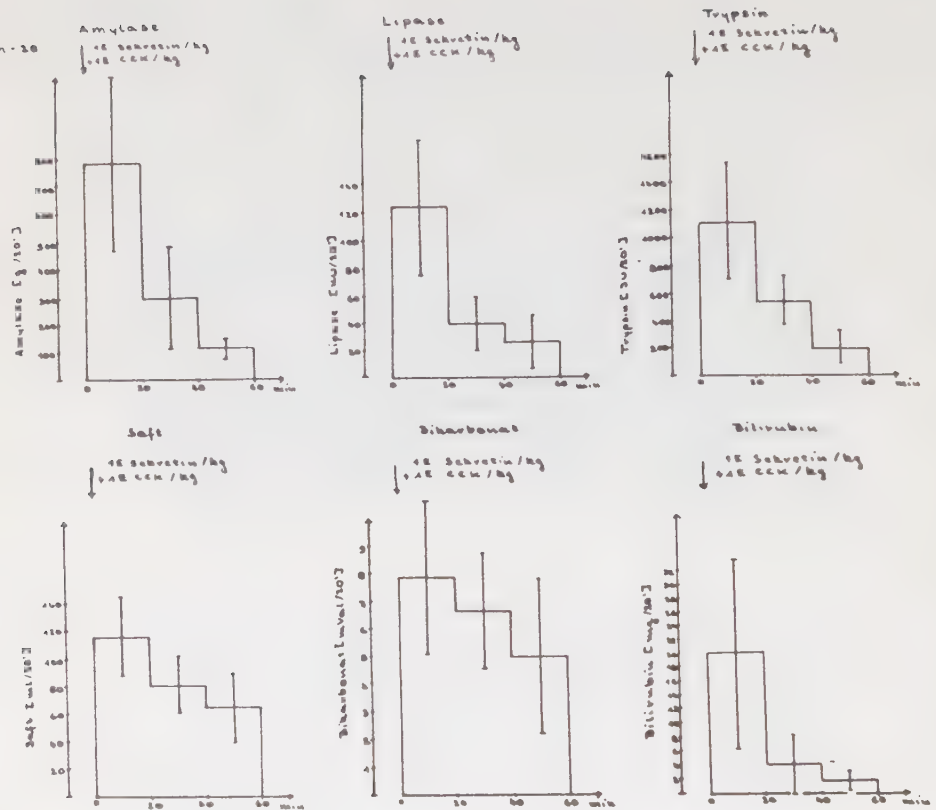


Abb. 1

Sekretionsablauf nach Injektion
von je 1 E/kg CCK-PZ und Sekretin
(n = 28)

pH-Wert sowie die Konzentration von Bilirubin, Bikarbonat, Amylase, Lipase und Trypsin der ersten Fraktion und die aus der Multiplikation des Volumens mit der Konzentration errechneten Mengen.

Zusätzlich wurden die in 60 Minuten sezernierten Gesamtmengen berücksichtigt.

Bei dieser Diskriminanzanalyse zeigten sich Unterschiede der Normalkollektive.

	1	2
1	20	1
2	9	27
	29	28

Tatsächlicher Sach-
verhalt: $N_1=29$,
 $N_2=28$

Aus Kollektiv 2 wurde 1 Test dem Normalkollektiv 1 zugeordnet, aus diesem 9 Tests dem Kollektiv 2. Es ist also eine weitgehende Trennung möglich mit partieller Überlappung.

Die Ursache dürfte in der Verwendung unterschiedlicher Sekretinpräparationen liegen. Während für die Routineuntersuchung Sekretin BOOTS verwandt worden war, wurde bei der jetzigen Studie das reinere Sekretin vom Karolinska Institut benutzt. 1 CHR des BOOTS Präparats entspricht in seiner Wirkung 1/9 klin. E. des schwedischen Präparats. (Stening et al., 68). Die durch das schwedische Sekretin stimulierte Saft-

menge liegt daher über der des Sekretin BOOTS, während die Enzymkonzentrationen in beiden Kollektiven weitgehend übereinstimmen.

60 Minuten nach der Injektion von CCK-PZ und Sekretin begann der zweite Teil des Tests. Sekretin vom Karolinska Institut (1 klin. E/kg/h) wurde kontinuierlich bis zum Ende des Tests i. v. infundiert. Der durch die Sekretininfusion stimulierte Saft war meist gallefrei. Innerhalb von ca. 20 min erreichte die Volumenmenge normalerweise ein Plateau, i. e. gleiche Saftmengen während 4 Fraktionen. Sobald dieses Plateau erreicht war, wurde die jeweilige Testsubstanz 20 min lang intraduodenal infundiert.

Die Abb. 2 zeigt den Testverlauf mit L-Valin. Schon während der Sekretininfusion fanden sich geringe Bilirubinkonzentrationen im Duodenalsaft. Nach Infusion von L-Valin war die Bilirubinabgabe erhöht.

Verglichen mit den 20 min vor intraduodenaler Applikation des Valins stiegen die Enzymmengen während der 20 min Infusionszeit an: die Amylase- um 39 %, die Lipase- um 72 % und die Trypsinmenge ebenfalls um 72 %. Nach Beendigung der intraduodenalen Infusion kam es zu einem starken Rückgang der Enzymabgabe.

Die Abb. 3 zeigt die Tests mit L-Methionin. Vergleicht man wieder die Resultate 20 min vor und während der Infusion, so findet man einen Anstieg der Amylase um 15,6 %, der Lipase um 26 % und des Trypsins um 41,3 %. Erst gegen Ende des Tests kommt es zu einer Bilirubinsekretion in das Duodenum,

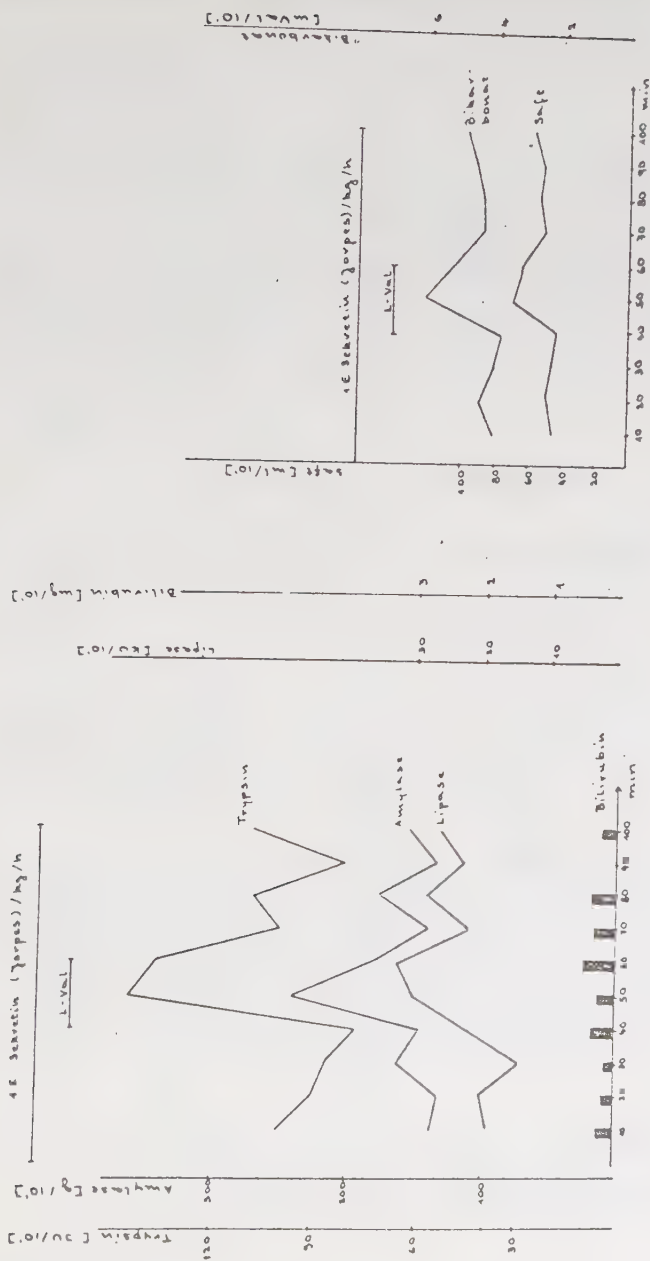


Abb. 2 L-Valin (n = 9)

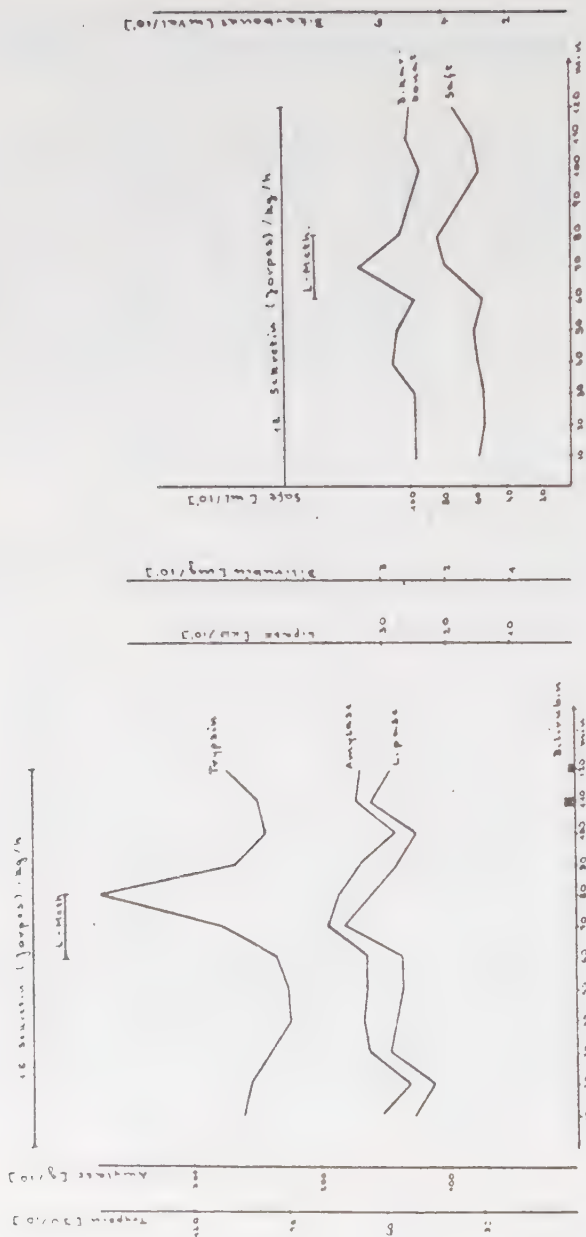


Abb. 3 L-Methionin (n = 5)

gleichzeitig steigt die Enzymsekretion nochmals an.

Beim L-Phenylalanin (Abb. 4) steigt die Amylasemenge während der Aminosäureinfusion um 25 %, die Lipase um 59 % und das Trypsin um 108,6 %. Das Maximum der Enzymsekretion wird aber erst 10 min nach Beendigung der intraduodenalen Infusion erreicht. Nach der Infusion steigt die Amylase um weitere 8,15 %, das Trypsin um 3,45 % und die Lipase um 66,7 %. Während der L-Phenylalanininfusion kam es zu einer deutlichen Bilirubinabgabe in das Duodenum. Das Maximum wurde 10 min nach der Infusion erreicht. Dann erfolgte sowohl beim Bilirubin als auch bei den Enzymmengen ein steiler Abfall.

In Abb. 5 sind die Testergebnisse mit D-Phenylalanin dargestellt. - Schon vor Beginn der Aminosäureinfusion war die Enzymsekretion sehr unregelmäßig. Verglichen mit den 20 min vor Infusionsbeginn zeigte die Amylasemenge bei D-Phenylalaningabe einen um 5 % niedrigeren Wert, die Lipase steigerte sich um 21 %, das Trypsin um 42 %. Während der D-Phenylalanininfusion lagen die Bilirubinwerte niedrig, stiegen dann aber langsam an und mit ihnen die Enzymmengen.

Diese essentiellen Aminosäuren bewirkten im Vergleich zu exogenem CCK-PZ in der ersten Stunde eine verhältnismäßig geringe Volumen-, Bikarbonat- und Enzymsekretion. Deutliche Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Aminosäuren bestanden nicht. Signifikanzprüfungen waren wegen der kleinen Fallzahl nicht möglich. Die leichten Unterschiede können daher we-

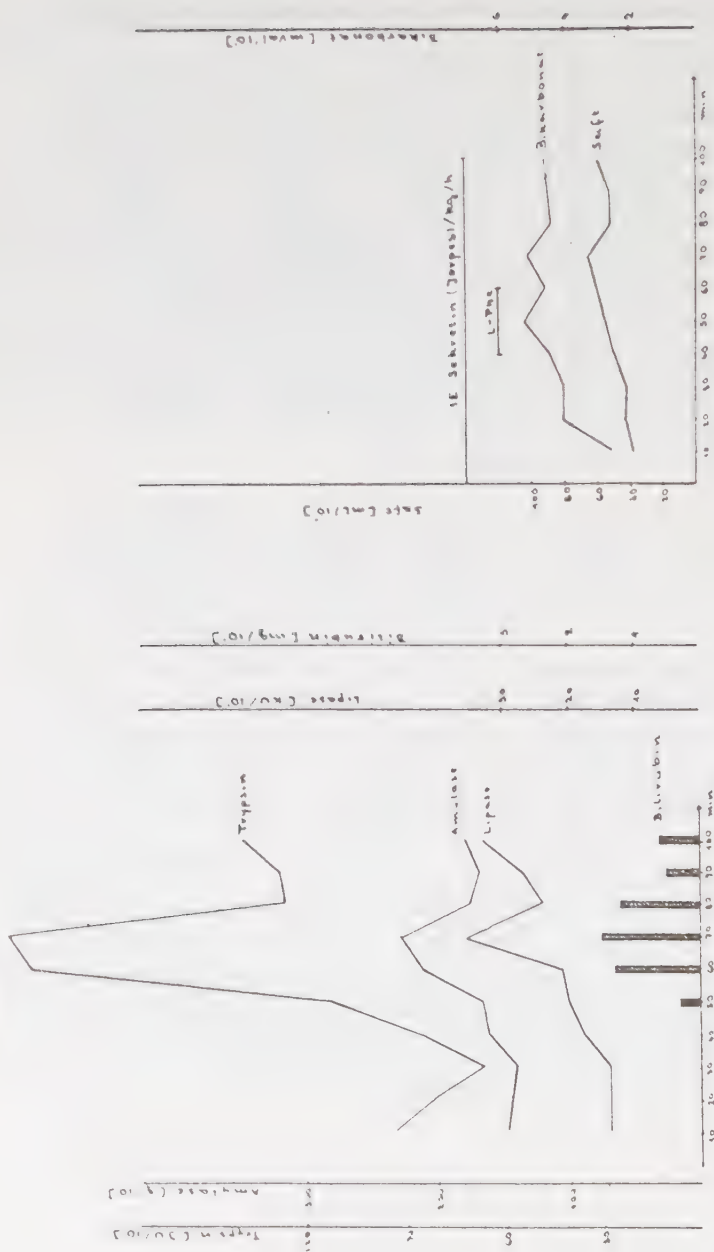


Abb. 4 L-Phenylalanin (n = 6)

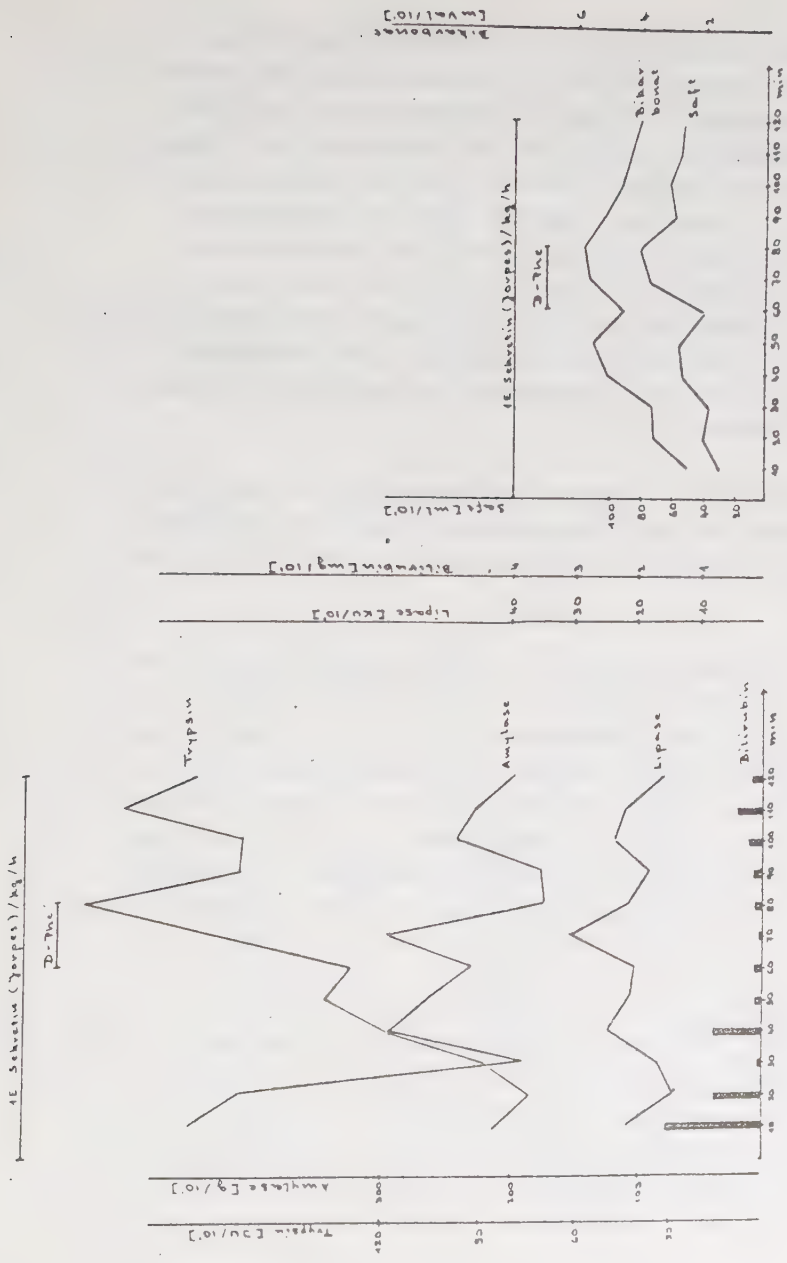


Abb. 5 D-Phenylalanin (n = 6)

gen der kleinen Kollektivgröße nur vorsichtig interpretiert werden. So erhöhen vor allem Valin und Methionin die Amylaseausschüttung, Valin und Phenylalanin wirken sich vor allem auf die Trypsinwerte aus, während Methionin die Lipasesekretion weniger stimuliert als die anderen Aminosäuren. Die Bikarbonatwerte steigern sich besonders bei der Infusion von Valin. Durch die essentiellen Aminosäuren wurde - wenn überhaupt - nur eine minimale Kontraktur der Gallenblase - als Parameter dienten die Bilirubinmengen im Duodenalsaft - hervorgerufen.

Ein deutlicher Anstieg des Sekretionsvolumens über die mit der Sekretininfusion erzielte Plateauhöhe war in jedem Test, mit jeder Aminosäure zu beobachten.

Um eine weitere Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurde in einem Kollektiv (n=5) statt der Aminosäure in Wasser gelöste getrocknete Rindergalle über 20 min intraduodenal infundiert. Im Vergleich zur Rindergalle der gewählten Konzentration schienen die Aminosäuren stärkere Stimulantien zu sein. In der von uns verwendeten Konzentration bewirkte die Trockengalle nur einen geringfügigen Anstieg der Werte über das Plateau der Sekretininfusion. (Abb. 6)

Die Tabelle I gibt einen Überblick über die einzelnen Stimulantien: die Sekretionswerte der ersten 10 Minutenfraktion nach i. v. Injektion von je 1 E/kg CCK-PZ und Sekretin und die erste und zweite Fraktion der Aminosäuren und der Trockengalle können miteinander verglichen werden.

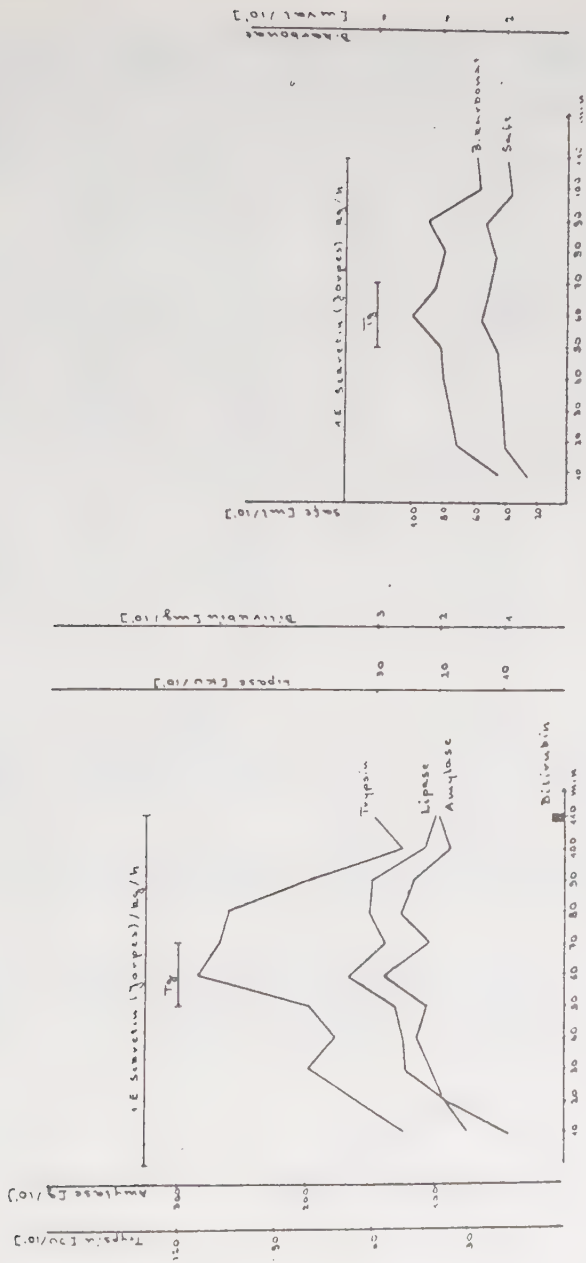


Abb. 6 getrocknete Rindergalle (Tg) (n = 5)



Tabelle I

In einem weiteren Kollektiv führten wir eine etwas andere Testanordnung durch, um eine etwaige Dosisabhängigkeit der Pankreasreaktion auf die intraduodenale Gabe von Aminosäuren zu ermitteln. Zuerst wurde 1 IDU/kg CCK-PZ intravenös gegeben, dann eine i. v. Sekretininfusion (1 klin. E/kg/h) für die gesamte Testdauer angelegt. Nach ca. 50 min war ein Plateau erreicht und damit die Voraussetzung für die intraduodenale Applikation von 100 mg/20 ml Wasser/20 min L-Valin gegeben. Der Abstand zwischen dieser intraduodenalen Infusion und der nächsten betrug 40 min. In dieser Zeit waren die Sekretionswerte zum Ausgangsniveau zurückgekehrt. Bei dieser zweiten Infusion handelte es sich wieder um L-Valin, diesmal 600 mg/20 ml Wasser/20 min. (Abb. 7) Beim Vergleich der verschiedenen Dosen zeigten sich keine deutlichen Unterschiede in der Reaktion des Pankreas.

Während der Sekretininfusion der zweiten Stunde wurde meist ein gallefreier Duodenalsaft gewonnen. Damit entfiel ein Störfaktor für die Eiweißbestimmung, die nach der von Berr (7) bearbeiteten Methode durchgeführt wurde, denn Galle enthält relativ viel Eiweiß, außerdem wird die Methode durch die Eigenfarbe von Galle gestört.

50 Proben gallefreien Saftes wurden analysiert und die Beziehung zwischen den Konzentrationen von Gesamteiweiß und Enzymen untersucht.

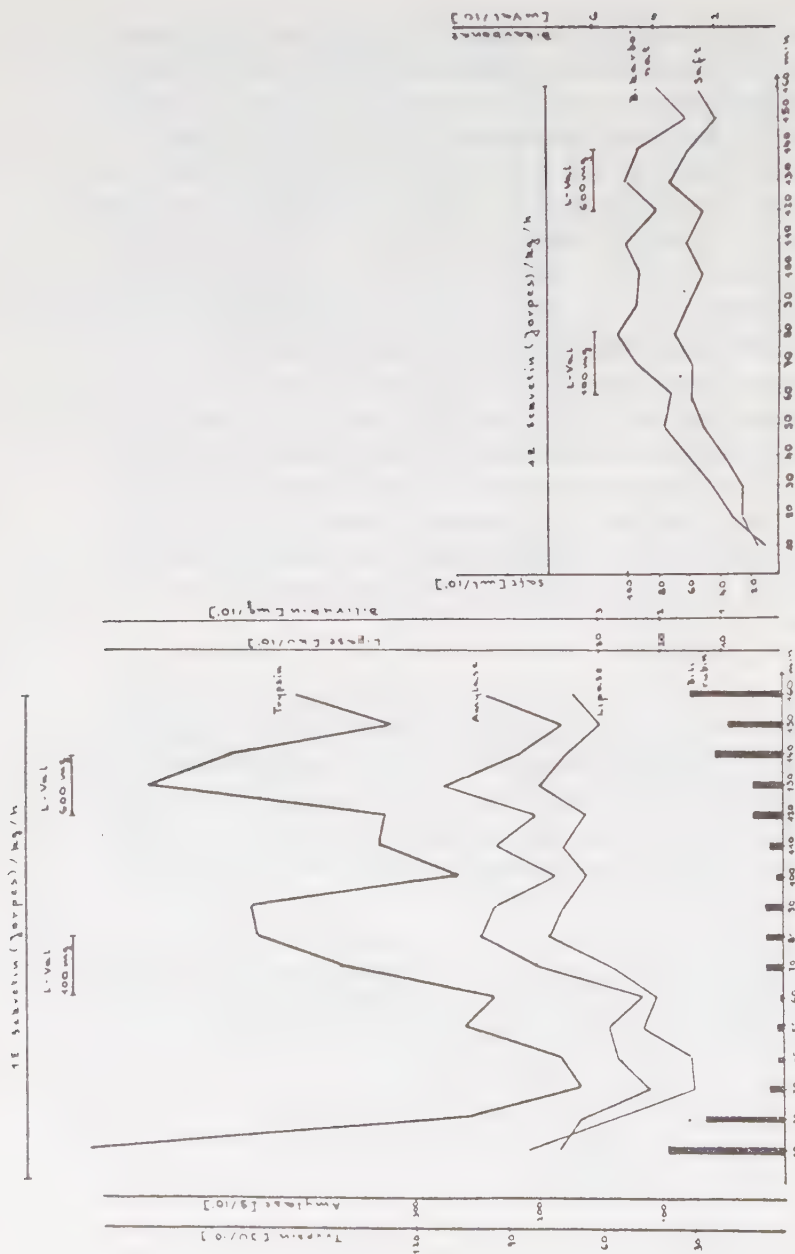


Abb. 7 L-Valin (100 und 600 mg) (n = 3)

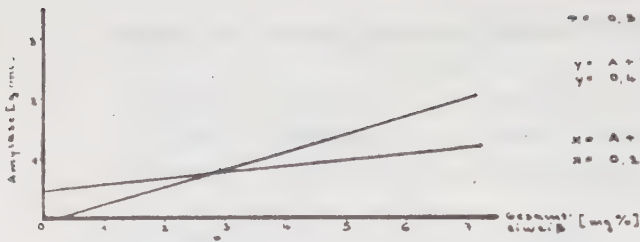
Es fanden sich folgende Korrelationskoeffizienten:

Gesamteiweiß und Amylase : $r = 0,5823$ (Abb. 8)

Gesamteiweiß und Lipase : $r = 0,6600$ (Abb. 9)

Gesamteiweiß und Trypsin : $r = 0,2319$ (Abb. 10)

Für Amylase und Lipase bedeutet das eine hochsignifikante Korrelation. Die Korrelation zwischen Trypsin und Gesamteiweiß ist nicht signifikant. (16)



Amylase

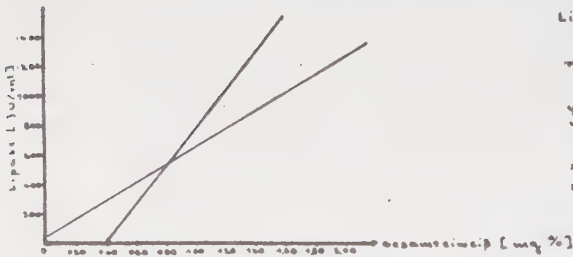
$$r = 0.2813$$

$$y = A + Bx$$

$$y = 0.4845 + 0.0956x$$

$$x = A + By$$

$$x = 0.2067 + 3.5099y$$



Lipase

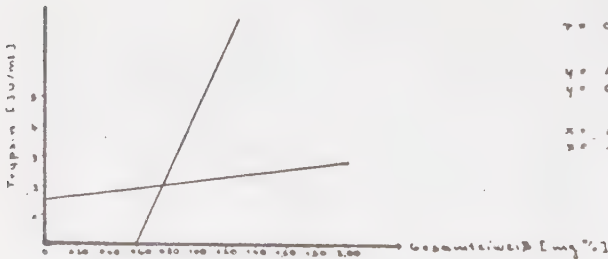
$$r = 0.6600$$

$$y = A + Bx$$

$$y = 0.4640 + 0.0007x$$

$$x = A + By$$

$$x = 36.0363 + 643.3032y$$



Trypsin

$$r = 0.2343$$

$$y = A + Bx$$

$$y = 0.6047 + 0.0945x$$

$$x = A + By$$

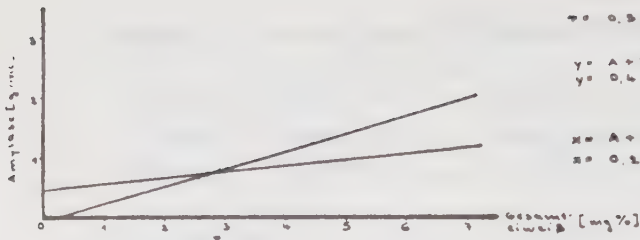
$$x = 4.6499 + 0.5873y$$

Abb. 8, Abb. 9, Abb. 10

Korrelationen zwischen Enzymkonzentrationen und der Konzentration von Gesamteiweiß im Duodenalsaft nach Stimulation mit Sekretin.

D i s k u s s i o n

Eine Reihe von sehr unterschiedlichen Substanzen wirkt - bei intraduodenaler Applikation - stimulierend auf die Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Da die Pankreassekretion sowohl hormonal als auch nervaal gesteuert wird, gibt es mehrere Wege, über die diese Substanzen sich stimulierend oder möglicherweise auch hemmend auswirken können. Es handelt sich hier aber nicht um ein Entweder-Oder, sondern um ein kompliziertes Zusammenspiel verschiedener Faktoren. So kommt z. B. ein Vagusreiz erst voll zur Geltung, wenn gleichzeitig Sekretin verabreicht wird. (Harper, 32). Bei Katzen kann keine Substanz in ihrer Wirkung auf das exokrine, nicht stimulierte Pankreas getestet werden. (Brown et al., 9). Voraussetzung für jede Untersuchung bei dieser Spezies ist das Hervorrufen einer konstanten Pankreassekretion durch Sekretin, da im Gegensatz zu anderen Tierarten keine Ruhesekretion beobachtet wird. (Brown et al., 10). Der Vagusreiz bewirkt dann, daß vermehrt Enzyme ausgeschüttet werden, zugleich wird aber auch die Volumensekretion erheblich vermehrt. (10) Durch Perfusion des Duodenums mit HCl oder einer Seifenlösung wird die hydrokinetische Pankreassekretion bei Hunden stimuliert. Durch Anticholingergica (isopropamid iodide=Darbid; propantheline bromide=Probanthine) ließ sich diese Wirkung weitgehend hemmen. (Thomas, 69). Diese beiden Substanzen scheinen



Amylase

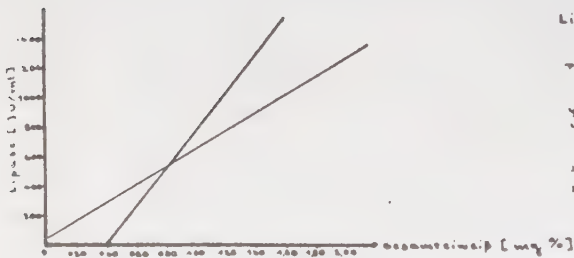
$$r = 0.5813$$

$$y = A + Bx$$

$$y = 0.4845 + 0.0376x$$

$$x = A + By$$

$$x = 0.5067 + 3.5099y$$



Lipase

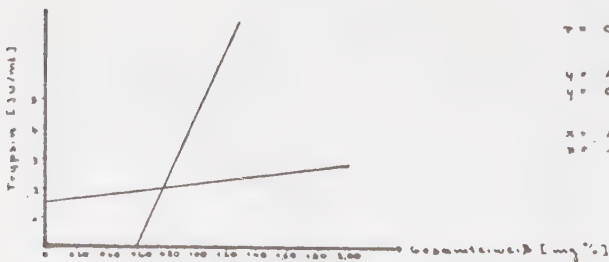
$$r = 0.6600$$

$$y = A + Bx$$

$$y = 0.4640 + 0.0007x$$

$$x = A + By$$

$$x = 36.0365 + 643.3032y$$



Trypsin

$$r = 0.2343$$

$$y = A + Bx$$

$$y = 0.6047 + 0.0945x$$

$$x = A + By$$

$$x = 1.6499 + 0.5873y$$

Abb. 8, Abb. 9, Abb. 10

Korrelationen zwischen Enzymkonzentrationen und der Konzentration von Gesamteiweiß im Duodenalsaft nach Stimulation mit Sekretin.

D i s k u s s i o n

Eine Reihe von sehr unterschiedlichen Substanzen wirkt - bei intraduodenaler Applikation - stimulierend auf die Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Da die Pankreassekretion sowohl hormonal als auch nervaal gesteuert wird, gibt es mehrere Wege, über die diese Substanzen sich stimulierend oder möglicherweise auch hemmend auswirken können. Es handelt sich hier aber nicht um ein Entweder-Oder, sondern um ein kompliziertes Zusammenspiel verschiedener Faktoren. So kommt z. B. ein Vagusreiz erst voll zur Geltung, wenn gleichzeitig Sekretin verabreicht wird. (Harper, 32). Bei Katzen kann keine Substanz in ihrer Wirkung auf das exokrine, nicht stimulierte Pankreas getestet werden. (Brown et al., 9). Voraussetzung für jede Untersuchung bei dieser Spezies ist das Hervorrufen einer konstanten Pankreassekretion durch Sekretin, da im Gegensatz zu anderen Tierarten keine Ruhesekretion beobachtet wird. (Brown et al., 10). Der Vagusreiz bewirkt dann, daß vermehrt Enzyme ausgeschüttet werden, zugleich wird aber auch die Volumensekretion erheblich vermehrt. (10) Durch Perfusion des Duodenums mit HCl oder einer Seifenlösung wird die hydrokinetische Pankreassekretion bei Hunden stimuliert. Durch Anticholingergica (isopropamid iodide=Darbid; propantheline bromide=Probanthine) ließ sich diese Wirkung weitgehend hemmen. (Thomas, 69). Diese beiden Substanzen scheinen

demnach über cholinerge Mechanismen zu wirken: entweder ist Acetylcholin an der Sekretinfreisetzung beteiligt oder es wirkt direkt auf das Pankreas. - Beim Schwein (Hong und Magee, 37) reduziert Atropin die Enzymantwort auf allen intraduodenalen Stimuli.

Einen vorwiegend hormonalen Mechanismus bei der Stimulierung des Pankreas vom Duodenum aus nehmen auf Grund ihrer Experimente Go et al. an. (22, 23, 24). Sie testeten mizellare Fettsäuren, Dextrose und auch Aminosäuren intraduodenal und erhielten die höchsten Enzymwerte mit einem Aminosäuregemisch (182 mM). Das Ergebnis entsprach den Werten nach i. v. Infusion der maximal verträglichen Dosis von CCK-PZ. Auch mit einem Gemisch, das nur aus essentiellen Aminosäuren bestand, kam Go zu diesem Ergebnis.

Mit Aminosäurekonzentrationen zwischen 18 und 272 mM waren gleiche Wirkungen zu erzielen. - Einzeln getestet waren von den essentiellen Aminosäuren nur Phenylalanin, Valin und Methionin eindeutig wirksam. Jedoch lagen die Sekretionswerte bei der Einzeltestung unter dem mit der Mischung erhaltenen Wert. (22, 24).

Für eine Hormonfreisetzung sprechen vor allem Untersuchungen von Berry und Flower. (8) Sie verwandten isolierte Streifen einer Kaninchengallenblase, um zirkulierende Mengen von CCK-PZ nachzuweisen. In

Anwesenheit von CCK-PZ im Serum kontrahierten sich die Streifen. Bei Versuchen mit HCl (0,025 N bis 0,1 N), emulgiertem Fett, lang- und kurzkettigen Fettsäuren und 10 %igem Pepton im Duodenum oder proximalen Jejunum wurden meßbare CCK-PZ-Mengen freigesetzt. Die Injektion von Atropin beeinflusste die Freisetzung von CCK-PZ nicht.

Auch Aminosäuren entfalten nicht nur im Duodenum eine Wirkung auf das Pankreas. Ertan et al. (17) untersuchten beim Menschen die Wirkung eines Aminosäuregemischs im proximalen Jejunum im Vergleich zu exogen i. v. gegebenem CCK-PZ. Der Effekt des Aminosäuregemischs (78,8 mM) entsprach der maximal verträglichen i. v. CCK-PZ-Menge. Das Gemisch enthielt u. a. auch Methionin, Phenylalanin und Valin.

Meyer und Grossman (49) testeten beim Hund gesättigte Lösungen (0,13 M) von D- und L-Phenylalanin, bei gleichzeitiger intravenöser Infusion von Sekretin. (1 E/kg/h). Bei einem pH von 7,0 zeigte nur das L-Phenylalanin eine Wirkung.

Die vorliegende Arbeit kann keinen Beitrag zum Wirkungsmechanismus der Aminosäuren auf das Pankreas leisten. Es war allerdings auffallend, daß teilweise die Enzymsekretion stimuliert wurde, ohne daß gleichzeitig eine Kontraktion der Gallenblase erfolgte. Eine Wirkung der Aminosäuren ohne CCK-PZ-Liberierung wäre daher denkbar. Bei den in der vorliegenden Studie getesteten Substanzen handelte es sich um L-Valin (275 mM; pH 6,9), L-Methionin

(228 mM; pH 6,7), L-Phenylalanin (185 mM; pH 6,8) und D-Phenylalanin (165 mM; pH 6,0). Bei der Herstellung der Lösungen wurden die physiologischen Mengen zugrundegelegt, die etwa pro Mahlzeit aufgenommen werden sollten. (Wünschenswerte Tagesmengen: Valin 1,6 g; Methionin 2,2 g; Phenylalanin 2,2 g) (56).

In einem weiteren Kollektiv wurde der Versuch unternommen, eine Dosiswirkungskurve zu erstellen. Den Probanden wurden erst 100 mg/20 ml Wasser/20 min L-Valin und, nachdem der Saftfluß sich wieder normalisiert hatte, 600 mg/20 ml Wasser = 20 min intraduodenal infundiert. Deutliche Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Dosen waren nicht zu sehen.

Das entspricht der Beobachtung von Go (22), der mit verschiedenen Konzentrationen (18, 182, 272 mM) bei seinen Untersuchungen ebenfalls keine Dosiswirkungsbeziehung sah.

Die Aminosäuren wurden 20 min lang intraduodenal infundiert. Bereits während dieser Zeit war ein deutlicher Anstieg der gemessenen Werte (Enzyme, Volumen, Bikarbonat) zu beobachten. Go (22) stellte ebenfalls einen merklichen Anstieg der Enzymausschüttung schon während der ersten 20 min fest.

Die Bilirubinwerte wurden nur durch einige Aminosäuren geringfügig erhöht (L-Valin, L-Phenylalanin), durch andere gar nicht (D-Phenylalanin kaum, L-Methio-

nin nicht). Möglicherweise waren die gewählten Konzentrationen der Testsubstanzen zu gering, um eine Gallenblasenkontraktion auszulösen.

Go (22) fand, daß die mit Phenylalanin, Valin und Methionin erreichten Anstiege miteinander vergleichbar waren. Bei vorsichtiger Interpretation unserer Ergebnisse (es handelte sich um verhältnismäßig kleine Kollektive) fanden auch wir keine auffallenden Unterschiede zwischen diesen Aminosäuren. Ein Anstieg über die der intraduodenalen Infusion vorausgehenden Messungen war zweifellos in jedem Fall vorhanden. Dabei zeigten sich leichte Schwankungen: die Amylaseausschüttung wurde vor allem durch das Valin und Methionin gesteigert, das Trypsin in erster Linie durch Valin und L-Phenylalanin, bei der Lipasestimulierung war Methionin etwas weniger wirksam als die anderen essentiellen Aminosäuren.

Diese Enzymdissoziation ist schwer zu erklären. Ähnliches wurde bisher von Magee und Hong (47, 36, 48) berichtet, die dem Futter von Ratten und Hunden verschiedene Aminosäuren zusetzten und dabei Unterschiede der Enzymsekretion beobachteten, die als Enzymdissoziation aufgefaßt werden. Möglicherweise handelt es sich auch nur um methodisch erklärbare Unterschiede.

Anscheinend haben die Aminosäuren auch eine hydrokinetische Wirkung. Während der Aminosäureinfusion war die Volumensekretion erhöht. Die Valininfusion steigerte die Bikarbonatsekretion besonders stark.

Als Erklärung für den Volumen- und Bikarbonatanstieg kommt eine direkte Freisetzung von Sekretin aus der Duodenalmukosa in Frage oder aber ein additiver Effekt des durch die Aminosäuren endogen freigesetzten CCK-PZ auf die Sekretinwirkung. (Wormsley, 76; Spingola et al., 65; Henriksen et al., 34; Konturek, 45; Meyer et al., 50; Way & Grossman, 74).

Der ekbolische Effekt der essentiellen Aminosäuren ist möglicherweise nicht nur hormonal zu erklären. Bei der Liberierung endogenen CCK-PZs aus der Duodenalmukosa durch die essentiellen Aminosäuren könnte z. B. ein cholinerges Mechanismus eingeschaltet sein. (5, Grossman S. 63). Denkbar wäre auch eine direkte cholinerge Wirkung über lokale kurze Reflexbögen zwischen Duodenum und Pankreas. (Thomas, 70) Eine Anregung der Synthese der Pankreasenzyme durch die Aminosäuren (Hansson, 31) ist unwahrscheinlich, da die Steigerung der Enzymsekretion schon während der intraduodenalen Infusion begann. Die Synthesezeit beträgt zwar nur ca. 1 min, die Extrusionszeit aber ca. 40 min. (Mäuse, Katzen, Meerschweinchen) (31)

In der vorliegenden Arbeit zeigen die essentiellen Aminosäuren - in physiologischer Dosis - eine relativ geringe Wirksamkeit, verglichen mit exogenem CCK-PZ. (1 IDU/kg) Go (22, 24), der die maximal verträgliche CCK-PZ-Dosis infundierte, erzielte vergleichbare Werte mit einem Gemisch essentieller Aminosäuren, aber niedrigere Werte mit den einzelnen essentiellen Aminosäuren Valin, Methionin und Phenylalanin. Obwohl Go mit größeren Aminosäuremengen arbeitete,

lassen sich seine Ergebnisse mit den vorliegenden vergleichen, da auch er keine Dosiswirkungskurve erstellen konnte. (24) Möglicherweise erfolgt innerhalb des Gemischs eine gegenseitige Verstärkung der Aminosäurewirkung z. B. auf die endogene CCK-PZ-Freisetzung.

Da in den vorliegenden Untersuchungen die Maximalwerte nach Injektion von CCK-PZ in der ersten 10 Minuten-Fraktion liegen, wäre eventuell an einen "washout" Effekt präformierter Enzyme durch das gleichzeitig mit CCK-PZ gegebene Sekretin zu denken. Der "washout effect" (24) scheint beim Menschen jedoch nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. (1). Eine Erklärung für die relativ geringe Wirkung der Aminosäuren verglichen mit CCK-PZ i. v. wäre eine zu geringe Menge der applizierten Aminosäuren, wobei aber physiologische Dosen verwandt wurden; die Gabe größerer Mengen wäre pharmakologisch interessant, physiologisch aber nicht von Bedeutung.

Auch bei längerer Applikation der Aminosäuren wären wohl keine entscheidenden Veränderungen aufgetreten, denn auch Go et al. (22, 24) beobachteten das Maximum der Sekretion innerhalb von 20 Minuten.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Wirkung des D- und L-Phenylalanin auf das Pankreas war bei unseren Studien nicht zu beobachten. Meyer und Grossman (49) hatten beim Hund nur eine Wirksamkeit der L-Form (0,13 M, pH 7) feststellen können.

Um eine Vergleichsmöglichkeit für die Wirksamkeit der Aminosäuren zu haben, wurde getrocknete Rindergalle intraduodenal infundiert. Forell et al. (19) testeten getrocknete Rindergalle und reine Gallensalze beim Menschen. Sowohl bei gleichzeitiger Gabe von Sekretin als auch ohne, erwiesen sich diese Substanzen als starke Stimuli, deren Wirkung auf das Duodenum beschränkt, denn Adamczyk (1) instillierte die getrocknete Rindergalle sowohl intraduodenal als auch intrajejunal und stellte fest, daß Galle nur im Duodenum wirksam ist. - In der vorliegenden Testanordnung waren die Aminosäuren besser wirksam als die intraduodenal gegebene Trockengalle. (110 mM, pH 7,1) Dabei ist zu berücksichtigen, daß die intraduodenal verabreichte Menge nur 600 mg/20 ml Wasser/20 min betrug, um mengenmäßig in der Größenordnung der Aminosäuren zu bleiben.

Eine weitere Untersuchung galt einer etwaigen Korrelation der Pankreasenzyme mit dem Gesamteiweiß. Die 50 analysierten Proben zeigten sowohl für die Amylase als auch für die Lipase eine hochsignifikante Korrelation mit dem Gesamteiweiß. Trypsin und Gesamteiweiß sind nicht signifikant korreliert. - Vielleicht haben die unterschiedlichen Molekulargewichte der Enzyme (alpha-Amylase, Schwein, 45 000; Trypsin, Rind, 23 800) (66) einen Einfluß auf die Korrelation, da auch die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Enzyme untereinander nur zwischen $r=0,4500$ und $0,4994$ betragen. (Otte et al., 55)

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Wirkung intraduodenal verabreichter essentieller Aminosäuren, sowohl von D-Phenylalanin und Rindergalle auf die Pankreassekretion des Menschen wurde bei 28 Gesunden untersucht. Sobald durch eine intravenöse Infusion von 1 klin. E/kg/h Sekretin (Karolinska Institut, Stockholm) eine konstante Saft- und Bikarbonatsekretionsrate erreicht war, erhielten die Probanden 600 mg L-Valin, D-Phenylalanin, L-Phenylalanin, getrocknete Rindergalle oder 350 mg L-Methionin über einen Zeitraum von 20 Minuten intraduodenal infundiert.

Im quantitativ gewonnenen Duodenalsaft wurden Volumen sowie die Konzentrationen von Bilirubin, Bikarbonat, Amylase, Lipase, Trypsin und Gesamteiweiß gemessen.

Gegenüber der Wirkung von Sekretin allein war während der Infusion der Aminosäuren ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Anstieg der Enzym-, Volumen- und Bikarbonatsekretion zu beobachten. Verglichen mit der Wirkung intravenös verabreichten Cholecystokinin-Pankreozymins (CCK-PZ, Karolinska Institut, Stockholm, 1 Ivy Hundeeinheit/kg KG) war der Einfluß der Aminosäuren in der gewählten Dosierung auf die Enzymsekre-

tion des Pankreas gering. Deutliche Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Aminosäuren bestanden nicht. Eine Dosiswirkungsbeziehung ließ sich nicht nachweisen.

Die Untersuchungen der Beziehung zwischen Eiweiß und Enzymen zeigte eine hochsignifikante Korrelation des Eiweiß mit der Amylase und Lipase, dagegen keine Signifikanz mit dem Trypsin.

L i t e r a t u r

- 1 Adamczyk, W. 1973. Wirkung von Galle auf die Pankreassekretion des Menschen bei intraduodenaler und intrajejunaler Verabreichung. Dissertation München.
- 2 Banwell, J. G., Northam, B. E. & Cooke, W. T. 1967. Secretory response of the human pancreas to continuous intravenous infusion of pancreozymin-cholecystokinin (Cecekin). Gut 8: 380 - 387.
- 3 Banwell, J. G., Northam, B. E. & Cooke, W. T. 1967. Secretory response of the human pancreas to continuous intravenous infusion of secretin. Gut 8: 50.
- 4 Baron, J. H., Perrier, C. V., Janowitz, H. D. & Dreiling, D. A. 1963. Maximum alkaline (bicarbonate) output of the dog pancreas. Amer. J. Physiol. 204 (2): 251 - 256.
- 5 The exocrine pancreas. 1971. Edited by Beck, I. T. & Sinclair, D. G. London.

- 6 Beisenherz, G., Boltze, H. J., Bücher, T., Czok, R., Garbade, K. H., Meyer-Arendt, E. & Pfleiderer, G. 1953. 2. Naturforsch. 8 b: 555.
- 7 Berr, H. 1970. Stickstoff- und Eiweißbestimmung im Duodenalsaft zur Pankreasfunktionsdiagnostik. Dissertation München.
- 8 Berry, H. & Flower, R. J. 1971. The assay of endogenous cholecystikinin and factors influencing its release in the dog and cat. Gastroenterology 60 (3): 409 - 420.
- 9 Brown, J. C., Harper, A. A. & Scratcherd, T. 1967. Potentiation of secretin stimulation of the pancreas. J. Physiol. 190: 519 - 530.
- 10 Brown, J. C., Harper, A. A. & Scratcherd, T. 1963. The effect of the vagus on the rate of flow of secretin-stimulated pancreatic juice in the cat. J. Physiol. 166: 31 P.
- 11 Buquoy, F. 1972. Der Einfluß des Nervus Vagus auf die exokrine Pankreassekretion. Dissertation München.
- 12 Burton, P., Evans, D. G., Harper, A. A., Howat, H. T., Oleesky, S., Scott, J. E. & Varley, H. 1960. A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after the administration of secretin and pancreozymin. Gut 1: 111 - 124.

- 13 Burton, P., Hammond, E. M., Harper, A. A.,
Howat, H. T., Scott, J. E. & Varley, H. 1960.
Serum amylase and serum lipase levels in man
after administration of secretin and
pancreozymin. Gut 1: 125 - 139.

- 14 Bussolati, G., Capella, C., Solcia, E., Va-
sallo, G. & Vezzadini, P. 1971. Ultrastruc-
tural and immunofluorescent investigations
on the secretin cell in the dog intestinal
mucosa. Histochemie 26: 218 - 227.

- 15 Case, R. M., Harper, A. A. & Scratcherd, T.
1966. The relationship between bicarbonate
and chloride in pancreatic juice. J. Physiol.
182: 49 P.

- 16 Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen.
1968. Herausgeber: Geigy, J. R., Basel.
Geigy Tabellen: 61.

- 17 Ertan, A., Brooks, F. P., Ostrow, J. D.,
Arvan, D. A., Williams, C. A. & Cerda, J. J.
1971. Effect of jejunal amino acid perfusion
and exogenous cholecystokinin on the exocrine
pancreas and biliary secretions in man.
Gastroenterology 61 (5): 686 - 692.

- 18 Forell, M. M. 1972. Regulation of exocrine
pancreas secretion. Lecture held at the VIII
world congress for pathological anatomy and
laboratory medicine in Munich on September
12, 1972.

- 19 Forell, M. M., Otte, M., Kohl, H. J.,
Lehnert, P. & Stahlheber, H. P. 1971.
The influence of bile and pure bile salts
on pancreatic secretion in man.
Scand. J. Gastroenterology 6: 261 - 266.
- 20 Fritz, H., Trautschold, I. & Werle, E. 1970.
In v. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen
Analyse I. Verlag Chemie, Weinheim.
- 21 Ganong, W. F. 1969. In Review of Medical
Physiology: Exocrine portion of the pancreas.
403 - 405.
- 22 Go, V. L. W., Hofmann, A. F. & Summerskill,
W. H. J. 1970. Pancreozymin bioassay in man
based on pancreatic enzyme secretion: potency
of specific amino acids and other digestive
products. J. Clin. Invest. 49: 1558 - 1564.
- 23 Go, V. L. W., Hofmann, A. F. & Summerskill,
W. H. J. 1970. Simultaneous measurements of
total pancreatic, biliary and gastric outputs
in man using a perfusion technique.
Gastroenterology 58 (3): 321 - 328.
- 24 Go, V. L. W., Hofmann, A. F. & Summerskill,
W. H. J. 1968. Specificity and potency of
amino acids in the release of pancreozymin
in man. J. Lab. Clin. Med. 72 (5): 875 - 876.

- 25 Goebell, H., Bode, Ch. & Lemberg, G. 1969. Lipase und Amylase im Serum bei Stimulation des normalen und geschädigten Pankreas mit Sekretin-Pankreozymin. Deutsche Medizinische Wochenschrift: 2086 - 2097.
- 26 Greenlee, H. B., Longhi, E. H., Delgadillo Guerrero, J., Nelsen, T. S., El-Bedri, A. L. & Dragstedt, L. R. 1957. Inhibitory effect of pancreatic secretion on gastric secretion. Amer. J. Physiol. 190 (3): 396 - 402.
- 27 Grossman, M. I. 1970. Gastrin and its activities. Nature Vol. 228, No 5277: 1147 - 1150.
- 28 Grossman, M. I., Greengard, H. & Ivy, A. C. 1942. The effect of dietary composition on pancreatic enzymes. Amer. J. Physiol. 138: 676 - 682.
- 29 Guth, P. L., Komarov, S. A., Shay, H. & Style, C. Z. 1958. Pancreatic lipase-determination in canine pancreatic secretion and human blood serum. Relationship between lipase and protein nitrogen in canine pancreatic juice secreted in response to different test meals and under different dietary regimens. Amer. J. Physiol. 192 (1): 1 - 13.
- 30 Hansky, J., Tiscornia, O. M., Dreiling, D. A. & Janowitz, H. D. 1964. Maximal secretory capacity of the canine pancreas in response to pancreozymin and secretin. Amer. J. Physiol. 206 (2): 351 - 356.

- 31 Hansson, E. 1959. The formation of pancreatic juice proteins studied with labelled amino acids. *Acta physiol Scand.*, Vol 46, Supplementum 161.
- 32 Harper, A. A. 1967. Hormonal control of pancreatic secretion. In: *Handbook of physiology, Alimentary Canal Vol. II* Chapter 55, p. 969 - 996.
- 33 Hartley, R. C., Gambill, E., Engstrom, G. W. & Summerskill, W. H. J. 1966. Pancreatic exocrine function. Comparison of responses to augmented secretin stimulus, and test meal in health and disease. *Amer. J. Dig. Dis.* 11 (1): 27 - 39.
- 34 Henriksen, F. W. & Worning, H. 1967. The interaction of secretin and pancreozymin on the external pancreatic secretion in dogs. *Acta physiol. Scand.* 70: 241 - 249.
- 35 Hubel, K. A. 1972. Secretin: a long progress note. *Gastroenterology* 62 (2): 318 - 341.
- 36 Hong, S. S. & Magee, D. F. 1957. Influence of dietary amino acids on pancreatic enzymes. *Amer. J. Physiol.* 191 (1): 71 - 74.
- 37 Hong, S. S. & Magee, D. F. 1970. Pharmacological studies on the regulation of pancreatic secretion in pigs. *Ann. Surg.* 172 (1): 41 - 48.

- 38 Ivy, A. C. & Janacek, H. M. 1959. Assay of Jorpes-Mutt secretin and cholecystokinin. *Acta physiol. Scand.* 45: 220 - 230.
- 39 Jendrassik, L. & Cleghorn, R. A. 1937. Photometrische Bilirubinbestimmung. *Biochem. Z.* 289: 1 - 6.
- 40 Jorpes, E. & Mutt, V. 1970. Cholecystokinin (CCK). *Klinische Wochenschrift* 48 (2): 65 - 71.
- 41 Konturek, S. J., Dubiel, J. & Gybryś, B. 1969. Effect of acid infusion into various levels of the intestine on gastric and pancreatic secretion in the cat. *Gut* 10: 749 - 753.
- 42 Konturek, S. J., Gabryś, B. & Dubiel, J. 1969. Effect of exogenous and endogenous secretin on gastric and pancreatic secretion in cats. *Amer. J. Physiol.* 217 (4): 1110 - 1113.
- 43 Konturek, S. J. 1970. Effect of secretin and jejunal acidification on gastric and pancreatic secretion in man. *Gut* 11: 158 - 162 .
- 44 Konturek, S. J., Radecki, T., Biernat, J. & Thor, P. 1972. Effect of vagotomy on pancreatic secretion evoked by endogenous and exogenous cholecystokinin and caerulein. *Gastroenterology* 63: 273 - 278.

- 45 Konturek, S. J., Radecki, T., Mikos, E. & Thor, J. 1971. The effect of exogenous and endogenous secretin and cholecystokinin on pancreatic secretion in cats. Scand. J. Gastroenterology 6: 423 - 428.

- 46 Lin, T. M. & Ivy, A. C. 1957. Relation of secretin to the parasympathetic mechanism for pancreatic secretion. Amer. J. Physiol. 189 (2): 361 - 368.

- 47 Magee, D. F. & Hong, S. S. 1955. Changes in pancreatic enzymes brought about by amino acid additions to the diet. Amer. J. Physiol. 183: 449 - 452.

- 48 Magee, D. F. & Hong, S. S. 1959. Daily output of pancreatic juice and some dietary factors which influence it. Amer. J. Physiol. 197 (1): 27 - 30.

- 49 Meyer, J. H. & Grossman, M. I. 1970. Comparison of D- and L-phenylalanine as pancreatic stimulants. Gastroenterology 58: 1046.

- 50 Meyer, J. H., Spingola, L. J. & Grossman, M. I. 1971. Endogenous cholecystokinin potentiates exogenous secretin on pancreas of dog. Amer. J. Physiol. 221 (3): 742 - 747.

- 51 Meyer, J. H., Way, L. W. & Grossman, M. I. 1970. Pancreatic bicarbonate response to various acids in the duodenum of the dog. Amer. J. Physiol. 219 (4): 964 - 970.

- 52 Meyer, J. H., Way, L. W. & Grossman, M. I. 1970. Pancreatic response to acidification of various lengths of proximal intestine in the dog. *Amer. J. Physiol.* 219 (4): 971 - 977.
- 53 Milner, R. D. G. 1969. Stimulation of insulin secretion in vitro by essential amino acids. *Lancet* 1: 1075.
- 54 Nasset, E. S. 1968. In: *Medical Physiology*, Vol. I, 12th edition, chapter 25 (427 - 439): secretions in the small intestine.
- 55 Otte, M., Stahlheber, H., Zoelch, M., Forell, M. M., Thurmayr, G. R. & Thurmayr, R. Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholecystokinin/Pankreozymin, Sekretin und Galle. *Methodik und Normalwerte. Klinische Wochenschrift* (im Druck)
- 56 Pichotka, J. 1967. In: *Lehrbuch der Physiologie*, Herausgeber: Keidel, W. D. - *Der Stoffwechsel der Organismen* S. 151 Tabelle 11.
- 57 Pincus, I. J., Thomas, J. E., Hausmann, D. & Lachmann, P. O. 1958. Relationship between the pH of the duodenal content and pancreatic secretion. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 67: 497 - 501.

- 58 Polak, J. M., Coulling, I., Bloom, S. & Pearse, A. G. E. 1971. Immunofluorescent localization of secretin and enteroglucagon in human intestinal mucosa. *Scand. J. Gastroenterology* 6: 739 - 744.
- 59 Polak, J. M., Bloom, S., Coulling, I. & Pearse, A. G. E. 1971. Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. *Gut* 12: 605 - 610.
- 60 Preshaw, R. M., Cooke, A. R. & Grossman, M. I. 1966. Quantitative aspects of response of canine pancreas to duodenal acidification. *Amer. J. Physiol.* 210: 629 - 634.
- 61 Preshaw, R. M., Cooke, A. R. & Grossman, M. I. 1966. Sham feeding and pancreatic secretion in the dog. *Gastroenterology* 50 (2): 171 - 178.
- 62 Preshaw, R. M. & Grossman, M. I. 1965. Stimulation of pancreatic secretion by extracts of the pyloric gland area of the stomach. *Gastroenterology* 48 (1): 36 - 44.
- 63 Schön, H., Rässler, B. & Altes, I. 1962. *Clin. Chem. Acta* 7: 57.
- 64 Scribner, B. H. & Caillouette, J. C. 1954. Improved method for the bedside determination of bicarbonate in serum. *Amer. J. Med. Ass.* 155: 644 - 648.

- 65 Spingola, L. J., Meyer, J. H. & Grossman, M. I. 1970. Potentiated response to secretin and endogenous cholecystokinin (CCK). Clinical Research 18: 175.
- 66 Stahlheber, H., Lehnert, P. 1971. Verdauungsenzyme. Kali-Chemie AG, Hannover.
- 67 Stening, G. F. & Grossman, M. I. 1969. Gastrin-related peptides as stimulants of pancreatic and gastric secretion. Amer. J. Physiol. 217 (1): 262 - 266.
- 68 Stening, G. F., Vagne, M. & Grossman, M. I. 1968. Relative potency of commercial secretins. Gastroenterology 55: 687 - 689.
- 69 Thomas, J. Earl 1964. Mechanism of action of pancreatic stimuli studied by means of atropinlike drugs. Amer. J. Physiol. 206 (1): 124 - 128.
- 70 Thomas, J. Earl 1967. Handbook of physiology, Section VI - Vol. II, Alimentary Canal, Chapter 54. Neural regulation of pancreatic secretion.
- 71 Thomas, U. Earl 1961. In: The physiological basis of medical practice. Editors: Best, C. H. & Taylor, N. B., 7th edition, chapter 39: Pancreas, liver and biliary system. p. 629 - 639 (secretion of pancreatic juice).

- 72 Thomas, J. Earl & Crider, J. O. 1942. The effect of bile in the intestine on the secretion of pancreatic juice. *Amer. J. Physiol.* 138: 548 - 559.
- 73 Wang, C. C. & Grossman, M. I. 1951. Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from intestine of dogs with transplanted pancreas. *Amer. J. Physiol.* 164: 527 - 545.
- 74 Way, L. W. & Grossman, M. I. 1970. Pancreatic stimulation by duodenal acid and exogenous hormones in conscious cats. *Amer. J. Physiol.* 219: 449 - 454.
- 75 Weber, H. 1965. Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 90, S. 1170 - 1174.
- 76 Wormsley, K. G. 1969. A comparison of the response to secretin, pancreozymin and a combination of these hormones in man. *Scand. J. Gastroenterology* 4: 413 - 417.
- 77 Youngs, G. 1972. Progress report: hormonal control of pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Gut* 13: 154 - 161.

Herrn Professor Dr. M. M. Forell möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für die Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen und bei der Ausarbeitung der Ergebnisse.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. M. Otte für seine ständige Bereitschaft zur Unterstützung bei der Arbeit.

Frau Roswitha Thurmayr gilt mein Dank für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

L e b e n s l a u f

Am 25. 10. 1948 wurde ich in Essen geboren als Tochter des Architekten Werner Nacken und seiner Ehefrau Anna Maria Nacken, geb. Zorn.

Nach dem Besuch der Volksschule in Essen-Kupferdreh trat ich am 1. 4. 1959 in die Marienschule in Essen-Werden ein (neusprachliches Gymnasium), wo ich am 4. 7. 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Universität München das Medizinstudium und bestand am 8. 10. 1968 die naturwissenschaftliche und am 7. 4. 1970 die ärztliche Vorprüfung.

Im Frühjahr 1973 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

